

| | |
|-----------|---|
| 氏名 | 川 坂 貴代美 |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第3528号 |
| 学位授与年月日 | 平成10年12月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当者 |
| 学 位 論 文 名 | D-amino acid oxidase activity in urine obtained from patients with renal disorders (腎疾患患者における尿中D-アミノ酸酸化酵素活性に関する検討) |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 巽 典之 副主査 教 授 森井 浩世 副主査 教 授 一色 玄 |

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

D-アミノ酸酸化酵素(DAO)は腎尿細管細胞のperoxisome顆粒に多く存在する酵素であり、腎尿細管障害時にperoxisomeの崩壊に伴って、早期に尿中に逸脱すると考えられる。このDAO活性の尿中測定方法が最近開発された。本研究では尿中DAO測定の臨床的応用について、健常人及び種々の腎疾患患者を対象として検討を行った。

[対象と方法]

健常人としては尿中N-acetyl- β -glucosaminidase(NAG)及び微量アルブミン(ALB)9ともに異常のない者80名(男48名女32名)を対象とし、腎疾患症例としては、ネフローゼ症候群(42例)、慢性腎炎(38例)、慢性腎不全(10例)、膠原病(15例)、糖尿病性腎症(13例)計118例(男66例、女52例、年齢3-93才、平均28.1才)を対象とした。いずれも随意尿を採取し、尿中ALB、 α 1-microglobulin (AMG)、NAG、DAO及びクレアチニンについて測定し、クレアチニン補正をして各指数で表示した。尿中DAOについては、ブタ腎由来のDAOを用いてDAO抗体を作製し、EIA法にて測定した。

[結果]

- (1) 正常基準値は随意尿にて0-10.0 μ g/g Cr.であった。同時再現性は3.5-9.4%、日差再現性は4.5-9.8%であった。
- (2) 尿中DAO指数は、尿中ALBやNAGの変化とよく相関した。
- (3) 慢性腎不全では腎機能の悪化に伴い、各パラメーターとも高値を示した。ネフローゼ症候群では急性期にDAO高値を示したが、蛋白尿改善と同時に正常に復した。しかし、ループス腎炎においては、DAO変化と蛋白尿変化は相関を示さなかった。膠原病症例では、腎炎の診断がなされていない症例でもDAO高値を示した。糖尿病性腎症においても、尿中ALBやNAGなどに比べて、DAOは高値傾向を示した。
- (4) 腎疾患症例の経験検討において、尿中DAOは臨床症状の変化とともに、NAGやAMGなどより鋭敏な反応を示した。

[考察]

DAOが多く存在するperoxisome顆粒の膜は、NAGの多く含まれるlysosome膜より薄く非常に脆く、さらに半減期も約1.3日と短い。従って、DAOは腎尿細管障害時にはより早期に尿中に逸脱すると考えられ、DAOは腎障害の重症度の指標として有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

腎尿細管障害の早期発見の指標として、N-acetyl β glucosaminidase (NAG) などの尿中酵素や尿中微量のアルブミンの測定が一般化している。NAGは腎近位尿細管上皮細胞のlysosome中に多く存在するが、D-amino acid oxidase (DAO) もやはり腎近位尿細管細胞、特にその細胞のperoxisome顆粒中に高濃度に活性が認められる酵素である。Peroxisome膜はlysosome膜に比べ薄くて非常にもろく、DAOは尿細管障害時には peroxisome の崩壊に伴って早期に尿中に逸脱すると考えられている。近年尿中DAO測定法が考案されたが、その臨床的有用性が確立されていなかったため、本研究では尿中DAO測定の臨床的意義を、健常人および各種腎疾患患者を対象として検討を行ったものである。

健常人は尿中アルブミンとNAGともに異常のない者80例を対象とし、腎疾患症例としてはネフローゼ症候群(42例)、慢性腎炎(38例)、慢性腎不全(10例)、膠原病(15例)、糖尿病性腎症(13例)の計118例を対象とされた。いずれも随意尿を採取し(一部の症例では24時間尿も採取)、尿中アルブミン、 $\alpha 1$ -microglobulin、NAG、DAOについて測定され、クレチニン補正をして指数で表示した。尿中DAOは、抗菌ブタ腎由来DAO抗体を用いた酵素免疫測定法で測定された。

正常基準域は随意尿にて0-10.0 μ g/g. クレアチニン、であり、同時再現性の変動係数は3.5-9.4%、日差再現性の変動係数は4.5-9.8%であった。尿中DAO指数は、尿中アルブミンやNAGと、それぞれ相関係数0.78、0.56の良好な相関性を示した。慢性腎不全症例では腎機能の悪化に伴い、各パラメーターとも高値を示した。ネフローゼ症候群では急性期にDAO高値を示したが、蛋白尿改善と同時期に基準範囲に復した。しかしループス腎炎においては、DAO変化と蛋白尿変化は相関を示さなかった。組織学的変化による検討ではいずれの疾患でもDAO高値がみられたが、その程度は各疾患により差異を示した。膠原病症例では、腎炎の診断がなされていない症例でもDAO高値の変化度はNAGよりも高度であったため、膠原病腎合併症の早期発見指標としての有用性が示された。糖尿病性腎症においても、尿中アルブミンやNAGなどと比べてDAOはより高値を示した。

本論文は、DAOが腎尿細管障害時には、NAGやアルブミンよりも早期に尿中に逸脱し鋭敏に上昇を示すことから、尿中DAO測定は腎障害の早期発見や重症度の指標として有効であることが確証したものであり、今後腎病変検査に寄与することが人であり、臨床検査学的意義が高い。

以上から、本研究は博士(医学)の学位を授与するに値するものと判定された。